



OrderPatent

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 10072482 A

(43) Date of publication of application: 17.03.1998

(51) Int. Cl. C07H 17/02  
// C07M 7:00(21) Application number: 09186157  
(22) Date of filing: 11.07.1997  
(30) Priority: 11.07.1996 ES 96 9601561(71) Applicant: ASTUR PHARMA SA  
(72) Inventor: MIGERU SANTOSU BAYODO  
HASANADA  
HOSE RAMON FUERUNANDESU  
GONZARESU(54) PRODUCTION OF AZITHROMYCIN  
DIHYDRATE AND ITS INTERMEDIATE

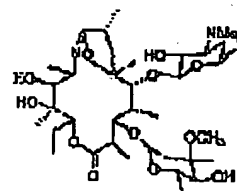
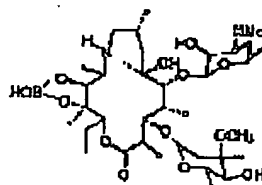
## (57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To produce a new compound, comprising a specific homoerythromycin A.11,12-hydrogenorthoborate and useful for an intermediate, etc., for producing azithromycin dihydrate which is an effective therapeutic agent for sexual, respiratory and dermal infectious diseases, etc.

**SOLUTION:** This new 9-deoxo-9a-aza-11,12-deoxy-9a-methyl-9a-homoerythromycin A.11, 12-hydrogenorthoborate is represented by formula I (Me is methyl) and is useful as an intermediate, etc., for producing azithromycin (9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A) which is an effective therapeutic agent for sexual, respiratory and dermal infectious diseases. The compound is obtained by dissolving 9 deoxo-6 deoxy-6,9-epoxy-9,9a-dihydro-9 a-azahomoerythromycin A in methanol, adding sodium borohydride to the prepared solution under cooling

and carrying out a reaction.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-72482

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月17日

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 H 17/02  
// C 0 7 M 7:00

識別記号 庁内整理番号

F I  
C 0 7 H 17/02

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-186157

(22) 出願日 平成9年(1997) 7月11日

(31) 優先権主張番号 9 6 0 1 5 6 1

(32) 優先日 1996年7月11日

(33) 優先権主張国 スペイン (E S)

(71) 出願人 597098970

アストゥルーファルマ・ソシエダッド・ア  
ノニマ

Astur-Pharma, S. A.

スペイン国28033 マドリッド, カリエ・

カレルエガ ヌメロ 79-キント ペ1

(72) 発明者 ミゲル・サントス・パヨド・ハサナダ

スペイン国アストゥリアス 33192 シル

ボタ, ポリゴノ・インドゥストリアル・シ

ルボタ, バルセラ 22 ペー23

(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

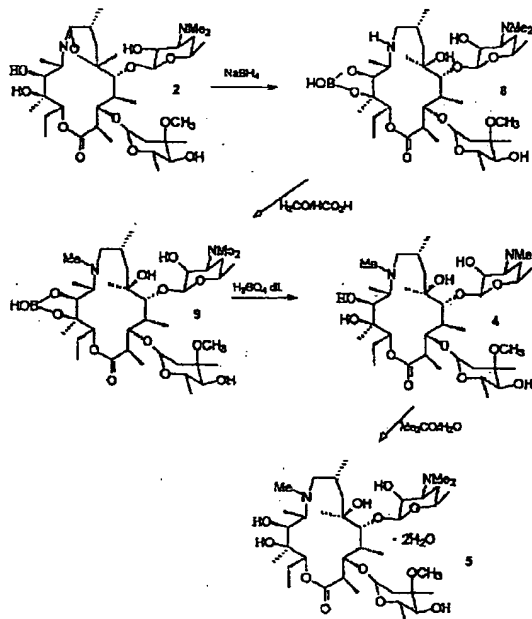
(54) 【発明の名称】 アジトロマイシン・2水和物の製法及びその中間体

(57) 【要約】

【課題】 アジトロマイシン・2水和物の新規な製法を提供する。

【構成】 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エボキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンAから出発する工程により得られる9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステルからのアジトロマイシン・2水和物の製造方法。

【効果】 この方法は、温和な条件で進行しかつ収率が良好である。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル。

【請求項2】 水和物型の9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンAを製造する方法であって、アセトン/水混合液中で吸湿性型の該化合物を再結晶することを特徴とする方法。

【請求項3】 水和物型の9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンAを製造する10 方法であって、アセトン/水混合液中で吸湿性型の該化合物の結晶を最初に水和物型の結晶を添加して攪拌することを特徴とする方法。

【請求項4】 9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンAを製造する方法であって、9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステルを有機溶媒中で希無機酸の作用により室温及び2~4のpH域で加水分解することを特徴とする方法。

【請求項5】 有機溶媒がアセトニトリル又はメタノールである、請求項4記載の方法。

【請求項6】 無機酸が硫酸である、請求項4又は5記載の方法。

【請求項7】 9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステルを製造する方法であって、9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステルをギ酸及びホルムアル30 デヒド水溶液と共に有機溶媒中で還流下で反応させることを特徴とする方法。

【請求項8】 有機溶媒がアセトニトリル又はクロロホルムである、請求項7記載の方法。

【請求項9】 9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステルを製造する方法であって、9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンAを水素化ホウ素ナトリウムと溶媒としてのメタノール40 中で低温で反応させた後、無機酸媒質の不存在下で加水分解することを特徴とする方法。

【請求項10】 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンAを水素化ホウ素ナトリウムと反応させる温度が-10~0℃である、請求項9記載の方法。

【請求項11】 9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンAを製造する方法であって、9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンAを、触媒 50

として白金カーボンを用い、溶媒としてアルコールと酸水溶液の混合液を用いて、低圧で接触水素化することを特徴とする方法。

【請求項12】 アルコールがメタノール又はエタノールである、請求項11記載の方法。

【請求項13】 酸が酢酸である、請求項11又は12記載の方法。

【請求項14】 圧力が3~10気圧である、請求項11~13のいずれか1項に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル・2水和物、及び9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・2水和物（アジトロマイシン・2水和物）の製法に関する。

【0002】

20 【従来の技術】アジトロマイシンは、9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンAのUSAN一般名称であって、新型の抗生物質（アザライド類）の第1の例を構成し、そして性的感染症、呼吸器の感染症、及び皮膚の感染症における有効な治療剤である（H.A. Kirst, G.D. Sides, Antimicrob. Agents Chemother, 1989, 33, 1419-1422）。図1は、このマクロライドの合成に関する背景を示すものである。アジトロマイシンは、Djovicと G. Kobrehelによるベルギー特許第892, 357号及びその関連特許である米国特許4, 517, 359号に最初に記載され、9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA（3）をギ酸とホルムアルデヒド水溶液の混合液でクロロホルム中で還流下で処理して還元的アルキル化した後、Esch 30 weller-Clarke 反応の古典的実験条件に付することにより得られた。

【0003】9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA（3）の合成は、S. Djovic と G. Kobrehelによる米国特許第4, 328, 334号、及び J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1986, 1881 に記載されている。これら刊行物では、この物質は、10-ジヒドロ-10-デオキソ-11-アザエリスロマイシンAと命名され、スキーム的には下記からなる合成経路により得られる：

・エリスロマイシンAと塩酸ヒドロキシルアミンの反応により、エリスロマイシンAのオキシム（1）を得る；  
・エリスロマイシンAのオキシム（1）の転位により、イミノエーテル 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンA（2）を得る。このイミノエーテル及びそれを得る方法は、WO94/26758及びヨーロッ

バ特許0.137.132にも記載されている。米国特許第4,328,324号は、このイミノエーテルを、エリスロマイシンのオキシムから出発する Beckman転位により得られるラクタムの構造と誤って記載している：・メタノール中でのイミノエーテル(2)の水素化ホウ素ナトリウムでの還元により又は溶媒としての酢酸と共に酸化白金の存在下での接触水素化により、9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA(3)を得る。

【0004】先に挙げた文献では、イミノエーテル 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンA(2)の還元は、以下の2種の異なる方法により行うことができる：

a) 水素化ホウ素ナトリウムでのメタノール中0℃での還元。この方法は幾つかの欠点を提示する。即ち、メタノールがこの還元剤を分解して、反応生成物(アザエリスロマイシン)の単離を包含する幾つかの工程が、反応生成物の品質に影響を及ぼす。先に引用した文献は、酸性水性媒質の存在でアザエリスロマイシン(3)がどのように部分加水分解されてデオサミニルアザエリスロマイシン(6)になるかを記載している(S. Djovic ら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1986, 1881)。

b) 高圧(70気圧)での二酸化白金での接触水素化。工業的応用の観点からみたこの方法の欠点は、高い圧力及び二酸化白金の取扱いである。

【0005】アジトロマイシン(4)を得るために米国特許第4,517,359号及び J. Chem. Res., 1988, 132; 及び idem miniprint., 1988, 1239 で用いられる Eschweiler-Clarke 反応は、主要な不都合な点として、アミン 9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンAから誘導されるホルムアミドの場合の如き、幾つかの反応不純物の形成を提示する。アジトロマイシン(4)の構造解析検討(S. Djovic と G. Kobrehel, J. Chem. Res., 1988, 132; 及び idem miniprint., 1988, 1239)は、それが2種の結晶形態、即ち吸湿性1水和物(4)と非吸湿性結晶2水和物(5)で存在することを示した。後者は、ヨーロッパ特許第0,298,650に記載の通り、治療的用途の製剤を作る目的で操作するのに好ましい形態である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は図2に示されており、イミノエーテル 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンA(2)から出発して、4工程で9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA、つまりアジトロマイシン・2水和物(5)を得ることにある。ここに記載される方法は、アジトロマイシンの合成において中間体として用いられる2つの新規な物質、つまり9-デオキソ-9a

-アザ-11, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(8)及び9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(9)の調製を包含している。アジトロマイシンの吸湿性型(4)をアセトン/水混合液中で非吸湿性2水和物型(5)の結晶の種と共に攪拌することにより、該非吸湿性2水和物型に転化することも、本発明の目的である。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の目的であるこの新規なアジトロマイシンの合成方法の設計は、得られた生成物と、J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1986, 1881, J. Chem. Res., 1988, 132; 及び idem miniprint., 1988, 1239における生成物の発見者(S. Djovic ら)により記載された実験条件を繰り返すことにより実験室スケールで得られた異なるバッチのアジトロマイシン中に存在する一連の不純物との注意深い比較から生まれたものである。これら検討した種々のバッチは、イミノエーテル 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンA(2)からアザエリスロマイシンを得る形態において、つまり、水素化ホウ素ナトリウムでの還元によるか又は接触水素化によるかで、相互に区別されるものである。

【0008】これら検討によって、本発明者らは次の独創的な知見を得た：

・イミノエーテル 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンA(2)の接触水素化による還元は、触媒として白金担持活性炭の存在下で可能である。9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンA(2)の還元について本発明に記載した方法は、低圧(3~10気圧)で触媒として白金担持活性炭の存在下で、溶媒として酸水溶液系、つまりメタノール/水/塩酸又は2N酢酸水溶液を用いることによる接触水素化にある。還元時間は適度なものの(12~16時間)であり、そして9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA(3)を単離するための実験操作、つまり簡単な触媒の濾過及びその後のアルカリ性媒質での抽出、濃縮及び析出は、簡単でありかつその安定性に影響を及ぼさない。

【0009】・水素化ホウ素ナトリウムでの還元により得られた9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA(3)(アザエリスロマイシン)中に存在する不純物の検討において、文献に記載されたことのない不純物、つまり9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(8)の存在が観察さ

れた。

・水素化ホウ素ナトリウムでの還元により得られたアザエリスロマイシンから調製された9-デオキシ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジトロマイシン) 中に存在する不純物の検討において、文献に記載されたことのない不純物、つまり9-デオキシ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(9)の存在が観察された。

【0010】これら11, 12-水素オルトホウ酸エス 10  
テルの形成を驚いてはならない。というのは、周知の通り、この官能基の形成は、近接するジオールを保護する古典的方法のうちの1つだからである(“Protective G\*

\*roups in Organic Synthesis”, T.W. Greene, Wiley & Sons, 2nd, p115, 141 及び 173; R.J. Ferrier, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.; 35, 31-80, 1978)。化合物(8)及び(9)におけるホウ素の存在は、<sup>11</sup>B-NMR及びマススペクトルにより証明された。その構造解析について、異原子核二次元相関関係、つまりHMAC及びHMBCの如き格別なNMR技術に依拠した。このマクロライドの11位及び12位を占めるOH基は、その炭素原子が提示する陰になっていない部分から推定できるように、ホウ素原子に結合していると言うことができる。

【0011】

【表1】

	生 成 物			
	3	4	8	9
C <sub>11</sub>	71, 94	72, 32	79, 63	79, 40
C <sub>12</sub>	72, 63	73, 08	76, 46	77, 09

・溶媒: CDCl<sub>3</sub>,

・T° = 293° K

・<sup>1</sup>Hのν=400MHz; C<sup>13</sup>のν=100, 61MHz

【0012】本発明の目的である9-デオキシ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (アジトロマイシン) (4)の合成方法は、合成の中間体として11, 12-水素オルトホウ酸エステル(8)及び(9)を用いること、つまりそれらを得られる生成物の中間体にするために反応条件を適切に修飾することにある。この合成方法の実質的な相違点は、実施例に記載した条件で、9-デオキシ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(9)の加水分解を行う点である。デオサミルアザエリスロマイシン(6)及びデオサミルアジトロマイシン(7) (酸分解生成物)の両方の存在だけでなく、水素オルトホウ酸エステル(8)及び(9)自体の存在も最小限度にまで減少する。これら全ては、アジトロマイシン

(4)の合成における不純物である。不純物としての9-デオキシ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(9)の濃度は、吸湿性アジトロマイシン(4)のアジトロマイシン・2水和物(5)への転化における決定因子である。

【0013】こうして、この発明の目的生成物が、次の工程を含む方法により得られる:

・第1工程は、メタノール中、-10~0℃で、水素化ホウ素ナトリウムでイミノエーテル 9-デオキシ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンA(2)を還元する工程である。この方法の実験的实施は、無機酸が存在しない水性媒質中で行われ、9-デオキシ-9a-アザ-1 50

1, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(8)が得られる。

・第2工程は、9-デオキシ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(8)をホルムアルデヒドとギ酸で有機溶媒(好ましくはクロロホルム又はアセトニトリル)中で還流下で還元的アルキル化することを包含する。このやり方では、9-デオキシ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(9)が得られる。

【0014】・第3工程は、有機媒質(好ましくはアセトニトリル)中で及び希無機酸(好ましくは硫酸)の存在下で、9-デオキシ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステル(9)を加水分解して、吸湿性のアジトロマイシン(4)を得る工程である。

・第4工程は、吸湿性アジトロマイシンをアセトンと水の混合液から再結晶して、9-デオキシ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・2水和物(アジトロマイシン・2水和物)(5)を得る工程である。

【0015】アジトロマイシン・2水和物は、次の示差的なアッセイによって吸湿性アジトロマイシンから容易に区別される:

a) 2水和物型は、そのパーセント水分を一定(4.5~5%)に保っている。これは、理論値に非常に近い値

である。

b) アジトロマイシン・2水和物の熱重量分析(TGA)は、全過程を通して変曲点のないプロットを生じながら、200℃で4.5～5%の総重量損失を示す。

c) アジトロマイシン・2水和物の示差走査熱量分析(DSC)は、126～135℃で変動し得る単一の吸\*

\*熱の存在を示し、その過程の間に27～34 cal/gのエネルギーを吸収する。

d) 両結晶型のKBrでの赤外線吸収スペクトルは、明確な相違を示す：

【0016】

【表2】

アジトロマイシン・2水和物	吸湿性アジトロマイシン
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
3500と3600, 2本の鋭いバンド	3500, 1本の幅広いバンド
1340	存在しない
1270と1285, 2本の鋭いバンド	1280, 1本の幅広いバンド
1080	存在しない

【0017】

【実施例】

9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンAの調製

2gのイミノエーテル 9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンAを40mlの水中の4.8mlの酢酸の溶液に溶かし、2gの5%白金担持活性炭(水分60%)を加え、そして75psiの圧力で水素化を開※

※始した。12時間反応させた後、触媒を濾過し、液相を100mlの塩化メチレンと100mlの水に移し、水相をpH=9に調節し、そして有機相をデカントした。水相を2×50mlの塩化メチレンで抽出し、有機相をブールし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を留去して、1.55gの9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンAを得た。

【0018】

IR (KBr)

$\nu_{max}$  = 3500, 2980, 2960, 1740, 1470, 1380, 1180, 970 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (部分的)

$\delta$  = 2.3 (NH<sub>2</sub>), 3.35 (OMe), ppm

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (部分的)

$\delta$  = 178.9 (C=O), 72.63 (C<sub>1</sub>), 71.94 (C<sub>11</sub>), 57.3 (C<sub>9</sub>), 56.9 (C<sub>8</sub>), 49.4 (OMe), 40.2 (NH<sub>2</sub>), ppm

HPLC

USP XXIIIと一致している

TLC

Rf = 0.54 (石油エーテル：酢酸エチル：ジエチルアミン/75：25：10；発色剤：エタノール/バニリン(硫酸)

【0019】9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステルの調製

89gの9-デオキソ-6-デオキシ-6, 9-エポキシ-9, 9a-ジヒドロ-9a-アザホモエリスロマイシンAを450mlのメタノールに溶かし、-5～-10℃に冷却した。この温度を維持しながら、特定の区間で2.2gずつ16回で水素化ホウ素ナトリウムを加えた。温度及び攪拌条件を更に2時間維持して反応液を20℃に到達せしめた。20時間後にメタノールを留去し☆

☆乾固させた。残渣を500mlの塩化メチレンと750mlの水に溶かし、30分間震盪した。有機相を分液して水相を250mlの塩化メチレンで抽出した。有機相をブールし、セライトで濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固して85gの9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオキシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ酸エステルを得た。

【0020】

IR (KBr)

$\nu_{max}$  = 3500, 2980, 2960, 1730, 1470, 1390, 1170, 1090, 1060 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (部分的)

$\delta$  = 2.21 (NH<sub>2</sub>), 3.27 (OMe), ppm

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (部分的)

$\delta$  = 180.0 (C=O), 79.63 (C<sub>1</sub>), 76.46 (C<sub>11</sub>), 58.7 (C<sub>9</sub>), 57.1 (C<sub>8</sub>), 49.4 (OMe), 40.2 (OMe), ppm

<sup>11</sup>B-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.9 ppm ω<sub>1/2</sub> = 200 Hz  
 T L C R f = 0.28 (石油エーテル：酢酸エチル：ジエチルア  
 ミン／75：25：10；発色剤：エタノール／バニ  
 リン（硫酸）

【0021】9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-  
 デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシン  
 A・11, 12-水素オルトホウ酸エステルの調製  
 50gの9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオ  
 キシ-9a-ホモエリスロマイシンA・11, 12-水  
 素オルトホウ酸エステルを500mlのクロロホルムに  
 溶かし、続いて5.5mlのギ酸と11.75mlの3  
 5～40%ホルムアルデヒド水溶液を加えた。この反応  
 混合液を14時間加熱還流した後、15～20℃に冷却  
 した。500mlの水を加え、20%硫酸を加えること  
 によりその混合液をpH=4にした。この混合液を15  
 分間震盪して有機相を分液して捨てた。350mlの塩\*

\* 塩化メチレンをこの酸性の水相に加え、そして48%石灰  
 を加えてpH=9にした。この混合液を15分間震盪し  
 て下層の有機相を分液した。アルカリ性水相を2×1  
 000mlの塩化メチレンで抽出した。有機相をブール  
 し、セライトで濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
 10そして濃縮乾固した。得られた残渣を250mlのエチ  
 ルエーテルで2回洗浄し、29gの9-デオキソ-9a-  
 アザ-11, 12-デオキシ-9a-メチル-9a-  
 ホモエリスロマイシンA・11, 12-水素オルトホウ  
 酸エステルの残渣を得た。  
 【0022】

I R (K B r) ν<sub>max</sub> = 3500, 1730, 1470, 1390, 1090, 1070 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.00 (NMe<sub>2</sub>), 2.30 (NMe), 3.37 (OMe), ppm  
 (部分的)  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 179.9 (C=O), 79.40 (C<sub>1</sub>), 77.09 (C<sub>1</sub>),  
 (部分的) 68.84 (C<sub>9</sub>), 64.08 (C<sub>10</sub>), 49.36 (OMe),  
 40.18 (NMe<sub>2</sub>), 34.39 (NMe) ppm  
<sup>11</sup>B-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.1 ppm ω<sub>1/2</sub> = 180 Hz  
 m/e M<sup>+</sup> = 775.5  
 T L C R f = 0.38 (石油エーテル：酢酸エチル：ジエチルア  
 ミン／75：25：10；発色剤：エタノール／バニ  
 リン（硫酸）

【0023】9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-  
 デオキシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシン  
 A・11, 12-水素オルトホウ酸エステルの加水分解  
 /9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホ  
 モエリスロマイシンA (アジトロマイシン) の合成  
 22gの9-デオキソ-9a-アザ-11, 12-デオ  
 キシ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・  
 11, 12-水素オルトホウ酸エステルを250mlの  
 アセトニトリルに溶かし、続いて125mlの水を加え  
 た。この混合液に20%硫酸を加えてpH=2にし、そ  
 して30分間攪拌を維持した。この酸性溶液を350m  
 lの塩化メチレンと350mlの水の混合液中に注い ※

※で、即座に48%石灰を水相のpHが9になるまで加え  
 た。この混合液を15分間震盪して下層の有機相を分液  
 30した。アルカリ性水相を2×1000mlの塩化メチレ  
 ンで抽出した。塩化メチレン相をブールし、セライトで  
 濾過し、そして濃縮乾固した。残渣を50mlのエタノ  
 ール中に溶かし、60mlの水をそれに30分間かけて  
 加えた。2時間析出させてから、その混合液を濾過して  
 40℃で減圧乾燥し、15gの9-デオキソ-9a-ア  
 ザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA (ア  
 ジトロマイシン) を得た。  
 【0024】

I R (K B r) ν<sub>max</sub> = 3500, 3000, 2970, 1740, 1470, 1380,  
 1280, 1060 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.31 (NMe<sub>2</sub>), 2.34 (NMe), 3.38 (OMe), ppm  
 (部分的)  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 178.9 (C=O), 78.03 (C<sub>1</sub>), 72.32 (C<sub>1</sub>),  
 (部分的) 69.88 (C<sub>9</sub>), 62.13 (C<sub>10</sub>), 49.37 (OMe),  
 40.23 (NMe<sub>2</sub>), 35.92 (NMe) ppm  
<sup>11</sup>B-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.9 ppm ω<sub>1/2</sub> = 200 Hz  
 m/e M<sup>+</sup> = 749.5  
 H P L C U S P XXIIIと一致している  
 T L C R f = 0.62 (石油エーテル：酢酸エチル：ジエチルア

ミン/75:25:10; 発色剤: エタノール/バニ

リン (硫酸)

【0025】9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・2水和物の調製

51gの吸湿性アジトロマイシンを130mlのアセトンに溶かしてその溶液を濾過した。100mlの水を30分間かけて加え、その溶液を室温で24時間攪拌した。析出した固体を濾過して40℃で減圧乾燥し、45\*

IR (KBr)

$\nu_{\text{max}}$  = 3600, 3520, 3000, 2970, 1740, 1470,

1380, 1340, 1285, 1270, 1080, 1060  $\text{cm}^{-1}$

【0026】吸湿性アジトロマイシンのアジトロマイシン・2水和物への転化

35mlのアセトンと27mlの水の混合液を調製し、14gの吸湿性アジトロマイシンをそれに加えた。3.5gのアジトロマイシン・2水和物を加えて、その懸濁液を室温で24時間震盪した。次いで、濾過して40℃で減圧乾燥し、13.6gのアジトロマイシン・2水和物\*

\*gの9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA・2水和物を得た。そのスペクトルデータからみて、吸湿性型及び2水和物型は、それらの赤外線スペクトルの数バンドで相違があるに過ぎない。

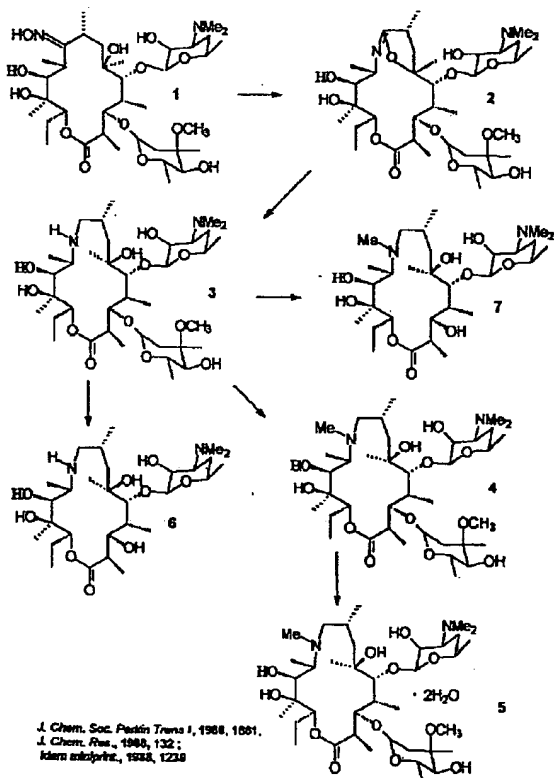
※物を得た。

【図面の簡単な説明】

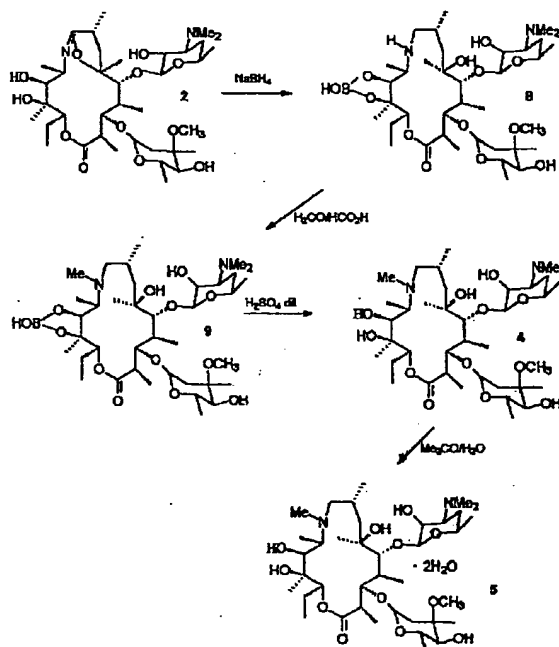
【図1】従来のアジトロマイシンの合成ルートを示すものである。

【図2】本発明のアジトロマイシンの合成ルートを示すものである。

【図1】



【図2】





フロントページの続き

(72)発明者 ホセ・ラモン・フェルナンデス・ゴンザレス  
スペイン国アストゥリアス 33192 シル  
ボタ, ポリゴノ・インドゥストリアル・シ  
ルボタ, バルセラ 22 ペー23